

# Proyecto Fin de Máster:

Proyecto Fin de Máster  
(Máster de Iniciación a la Investigación en Medicina)

## Asociación entre el NT PRO-BNP y marcadores de hipervolemia, nutrición e inflamación en pacientes en Diálisis Peritoneal.

[Servicio de Nefrología. Unidad de Diálisis Domiciliaria del Hospital  
Universitario Miguel Servet]

# **INDÍCE:**

<b>Tema del proyecto del fin de máster.....</b>	<b>3</b>
<b>Revisión de los conocimientos.....</b>	<b>4</b>
<b>La Enfermedad Renal Crónica.....</b>	<b>4</b>
○ Epidemiología de la Enfermedad Renal Crónica.....	4
○ Definición de enfermedad renal crónica.....	4
<b>Enfermedad Cardiovascular .....</b>	<b>5</b>
• Obesidad.....	6
• Tabaco.....	6
• Hiperlipidemia.....	6
• Hipertensión arterial.....	6
• Diabetes.....	6
• Otros factores de riesgo cardiovascular.....	7
<b>Síndrome Metabólico.....</b>	<b>7</b>
<b>Tratamiento Renal Sustitutivo.....</b>	<b>8</b>
• Trasplante Renal.....	8
• Hemodiálisis.....	8
• Diálisis Peritoneal.....	8
<b>Valoración del Estado nutricional y volémico de los pacientes con ERCT.....</b>	<b>9</b>
<b>Bioimpedancia en pacientes en Diálisis Peritoneal.....</b>	<b>10</b>
<b>Biomarcadores en la Enfermedad Renal Crónica.....</b>	<b>14</b>
<b>Objetivos.....</b>	<b>16</b>
<b>Hipótesis.....</b>	<b>17</b>
<b>Material y métodos.....</b>	<b>18</b>
○ Diseño del estudio.....	18
○ Universo del trabajo.....	18
○ Muestra.....	19
○ Variables estudiadas.....	20
○ Análisis Estadístico.....	27
<b>Resultados.....</b>	<b>28</b>
<b>Discusión.....</b>	<b>33</b>
<b>Conclusiones.....</b>	<b>35</b>
<b>Bibliografía.....</b>	<b>36</b>
<b>Anexo 1: Consentimiento informado.....</b>	<b>38</b>
<b>Anexo 2: Índice de comorbilidad de Charlson.....</b>	<b>40</b>
<b>Anexo 3: Escala malnutrición-Inflamación (MIS).....</b>	<b>41</b>

## Tema del proyecto del fin de máster:

La Enfermedad Renal Crónica, constituye un importante problema de salud pública a nivel mundial. Existe un aumento en la prevalencia que puede explicarse por la incidencia creciente de sus causas mas frecuentes. La principal causa de mortalidad en los pacientes con Enfermedad Renal Crónica, es la de origen cardiovascular. Entre los múltiples factores de riesgo cardiovascular, la expansión de volumen en Diálisis Peritoneal es uno de los más destacados. Sin embargo, la determinación precisa del estado de hidratación es difícil y complejo en estos pacientes.

La mortalidad en Hemodiálisis y Diálisis Peritoneal es elevada (30 - 35 % a los 3 años), siendo dos factores pronósticos relevantes la hiperhidratación con incremento del riesgo cardiovascular y la desnutrición con el Síndrome de "Protein Energy Wasting"(emaciación proteico-calórico). El diagnóstico y tratamiento precoz de estas alteraciones es difícil y controvertido por las especiales características de estos pacientes El NT pro-BNP y la bioimpedancia se han propuesto como determinaciones capaces de determinar la composición corporal y detectar el estado hipervolémico.

Realizamos un estudio de corte transversal, observacional, monocéntrico, en pacientes con Enfermedad Renal Crónica Terminal que reciben tratamiento renal sustitutivo con Diálisis Peritoneal, en seguimiento en la unidad de Diálisis Domiciliaria del servicio de Nefrología del Hospital Universitario Miguel Servet, para determinar si existe asociación entre los valores de NT pro-BNP y el estado de hidratación de estos pacientes.

## Revisión de los conocimientos:

### I-Epidemiología de la Enfermedad Renal Crónica:

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) constituye en la actualidad, un importante problema de salud pública. La manifestación más avanzada de la Enfermedad Renal Crónica, la Insuficiencia Renal Crónica Terminal (IRCT) y la consiguiente necesidad de tratamiento renal sustitutivo de la función renal mediante Diálisis o Trasplante Renal, presenta una incidencia y prevalencia crecientes en las últimas décadas. La ERC afecta a un porcentaje significativo de la población debido, fundamentalmente, a que sus causas principales residen en trastornos de alta prevalencia como el envejecimiento, la hipertensión arterial, la diabetes y la enfermedad vascular.

El estudio NAHNES II, realizado en Estados Unidos entre 1988-1994, detectó una prevalencia de ERC de 19 millones de personas, aproximadamente, un 11% de la población. El programa de evaluación de la función renal (KEEP) se realizó en los Estados Unidos en poblaciones de riesgo, entre los años 1997-1999. En este estudio se encontró una prevalencia de un 50% entre todos los estadios de la ERC. En España se desconoce con exactitud la prevalencia de la enfermedad en estadios previos al tratamiento renal sustitutivo. La Sociedad Española de Nefrología ha desarrollado el estudio EPIRCE, determinando la función renal mediante la fórmula MDRD, y detectó una prevalencia de la enfermedad de un 12,7%.

### II-Definición de Enfermedad Renal Crónica (ERC):

Independientemente de la patología específica que ocasione la lesión, las Guías (K/ DOQI) proponen la siguiente definición de la ERC:

- Daño renal durante al menos tres meses, definido por anormalidades estructurales o funcionales del riñón con o sin descenso del filtrado glomerular, manifestado por: anormalidades patológicas o marcadores de daño renal, que incluyen alteraciones en la composición de sangre u orina y/o alteraciones en los estudios de imagen.
- Disminución de la función renal con  $FG < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ , durante, al menos, tres meses, con o sin daño renal aparente.

### III-Enfermedad cardiovascular en la Enfermedad Renal Crónica:

La enfermedad cardiovascular representa la principal causa de mortalidad en el enfermo renal crónico. La probabilidad de desarrollar dicha enfermedad esta relacionada con varios factores de riesgo:

**Tabla 1:** Factores de riesgo cardiovascular .

FR tradicionales	FR asociados a ERC
<p>-Potencialmente modificables:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Obesidad</li> <li>✓ Diabetes</li> <li>✓ Hipertensión</li> <li>✓ Hiperlipidemia</li> <li>✓ Tabaco</li> </ul> <p>-No modificables:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Sexo</li> <li>✓ Edad</li> <li>✓ Historia familiar.</li> </ul>	<p>-Inflamación</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ TNF</li> <li>✓ PCR*</li> <li>✓ IL-6</li> </ul> <p>-Nutrición</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Prealbúmina</li> <li>✓ Albúmina</li> <li>✓ Leptina</li> </ul> <p>-Volemia</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Pro BNP</li> <li>✓ Albúmina</li> </ul> <p>-Daño cardíaco</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Pro BNP</li> <li>✓ Troponina</li> </ul>

\*PCR: C-reactive protein

\*TNF: Tumoral necrosis factor

\*IL-6: Interleukina 6

**1-Obesidad:** Representa un gran problema en la salud pública. Se puede clasificar según el índice de masa corporal (kg/m<sup>2</sup>): Sobrepeso (25-29,9), obesidad (30-34,9), y obesidad mórbida (>35). Puede predisponer a la resistencia a la insulina, diabetes, cardiopatía isquémica y ERC como complicación de estas (nefroangioesclerosis) y/o secundaria a la propia obesidad. La obesidad forma parte del síndrome metabólico.

**2-Tabaco:** es un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular, y mortalidad. Con la suspensión del tabaquismo se reducen los eventos cardiovasculares.

**3-Hiperlipidemia:** La hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia se registran en el 40 y 60% de los pacientes respectivamente. En la Enfermedad Renal Crónica el objetivo de LDL<100mg/dl, en pacientes con otros antecedentes cardiovasculares asociados, el objetivo de LDL es conseguir cifras inferiores a 70mg/dl.

**4-Hipertensión arterial (HTA):** La HTA está definida según los criterios del JNC-7 (Séptimo informe del “Joint Nacional Committee” sobre prevención, detección, evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial) con cifras de TA sistólicas >140 mmHg o cifras de TA diástolicas >90 mmHg. Según este criterio el 75-90% de pacientes con Enfermedad Renal Crónica tienen hipertensión arterial. Las guías K/DOQI recomiendan alcanzar cifras de TA<130/80mmHg para todos los pacientes enfermedad renal. Las guías europeas recomiendan cifras de 125/75 mmHg. Para control de HTA es importante la modificación del estilo de vida mediante control dietético, limitando ingesta de sodio y realizando una dieta rica en frutas y vegetales y pobre en grasas, además de realización de ejercicio físico regularmente combinado con tratamiento antihipertensivo.

**5-Diabetes:** Las guías de consenso internacional (ICG) recomiendan un control de glucemias basado en hemoglobina glicosilada HbA1c <6,5% y

determinación de glucemia entre 90-130 mg/dl. Las recomendaciones de las guías K/DOQI son similar pero considera que unas cifras de HbA1c<7% son aceptables.

6-Otros factores de riesgo cardiovascular: En pacientes con ERC los factores de riesgo de progresión de la enfermedad renal son muy similares a los asociados con enfermedad cardiovascular. La excreción urinaria de proteína, incluso la microalbuminuria, aumenta considerablemente el riesgo de progresión de la enfermedad renal y las complicaciones cardiovasculares. Los valores de mediadores de inflamación, están aumentados en la ERC y se asocian con alto riesgo arterioesclerótico. La anemia también es común los pacientes con ERC y contribuye a la hipertrofia progresiva del ventrículo izquierdo.

#### V- Síndrome metabólico:

El síndrome metabólico se define por la presencia de tres de los cinco criterios que se detallan a continuación:

##### 1) Perímetro abdominal aumentado:

Los puntos de corte varían con la población y el país. En nuestro medio, se pueden emplear los recomendados por la Sociedad Europea de Cardiología (Guías de Práctica Clínica para la Prevención Cardiovascular, 2007) que son  $\geq 102$  cm en varones y  $\geq 88$  cm en mujeres.

##### 2) Hipertrigliceridemia:

Definida como necesidad de tratamiento farmacológico para control de los niveles en sangre ó niveles séricos  $\geq 150$  mg/dl.

##### 3) Disminución HDL:

Consideramos valores disminuidos en varones con cifras  $< 40$  mg/dl y  $< 50$  mg/dl en mujeres.

#### 4) Hipertensión arterial:

Definida como cifras de TAS  $\geq 130$  mmHg y/o TAD  $\geq 85$  mmHg.

#### 5) Diabetes:

Definida como la presencia de glucosa alterada en ayunas o necesidad de tratamiento farmacológico para el control de la misma ó niveles séricos  $\geq 100$  mg/dl.

### VI- Tratamiento Renal Sustitutivo:

Las tres modalidades terapéuticas para el tratamiento renal sustitutivo (TRS) de la Enfermedad Renal Crónica son la Hemodiálisis, la Diálisis Peritoneal y el Trasplante Renal. La elección de la modalidad terapéutica debe individualizarse.

1. Trasplante Renal: Ofrece en la actualidad mayor supervivencia en comparación con las otras modalidades de TRS.
2. Hemodiálisis: Técnica extracorpórea que suele realizarse tres veces por semana y con una duración de 3-4 horas por sesión. Pueden realizarse tanto en domicilio como en un centro hospitalario y sesiones diarias cortas, así como diaria nocturna larga.
3. Diálisis Peritoneal: Dada la simplicidad de la técnica, ofrece una posibilidad de terapia domiciliaria. Deben considerarse dos modalidades, la diálisis peritoneal continua ambulatoria (CAPD), en la que el paciente realiza el recambio manual tres veces al día y la diálisis cíclica continua (DPA) en la que el paciente se conecta a una cicladora automática y los recambios se realizan de forma automática durante la noche. Suele ser menos costosa que la Hemodiálisis y permite al paciente una mayor independencia.



## VII- Valoración del estado nutricional y volémico de los pacientes con Enfermedad Renal Crónica Terminal:

A pesar de los avances en las técnicas de Tratamiento Renal Sustitutivo, el paciente en Diálisis Peritoneal sigue presentando una excesiva mortalidad (30-35 % a los 3 años), siendo dos factores pronósticos primordiales la hiperhidratación y la desnutrición. Un control adecuado del volumen extracelular es un objetivo fundamental de la terapia renal sustitutiva. La sobrecarga crónica de fluidos es frecuente y contribuye significativamente a la hipertensión, aterosclerosis y alta prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda, con un elevado riesgo de desarrollar patología cardiovascular de forma precoz. Por otra parte, entre un 40-60 % de los pacientes en Tratamiento Renal Sustitutivo presentan signos de malnutrición. Esta malnutrición implica un aumento de la morbimortalidad, ya que es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de inflamación y aterosclerosis. Recientemente se ha establecido el término de “Protein-Energy-Wasting”(emaciación proteico-calórico) para la asociación de Malnutrición-Inflamación-Aterosclerosis que se correlaciona con una elevada morbimortalidad cardiovascular.

La dificultad en el manejo de estos pacientes se deriva de la escasa efectividad de nuestras actuaciones sobre los estados de hiperhidratación y la desnutrición, siendo fundamental una actuación precoz. Sin embargo, la correcta cuantificación de la sobrecarga de volumen sigue suponiendo un desafío, ya que mediante datos clínicos y pruebas complementarias habituales no somos capaces de detectar variaciones relevantes en el estado de hidratación. Así mismo, los parámetros clínicos, antropométricos, bioquímicos o escalas subjetivas de valoración global de inflamación-nutrición no nos permiten la detección precoz de alteraciones nutricionales. Estos datos refuerzan la necesidad de parámetros que puedan detectar de forma precoz estos procesos y que permitan realizar un seguimiento de las medidas encaminadas a la corrección de las mismas.

## VIII- Bioimpedancia en pacientes en diálisis peritoneal:

La Bioimpedancia, viable en la práctica clínica por su sencillez y economía, nos ofrece valiosa información sobre la composición corporal mediante dos valoraciones primordiales:

- Valoración del agua corporal total y del agua intra y extracelular, con utilidad para identificación del peso seco (estado de hidratación óptimo), determinación de los traslados transcompartimentales durante la ultrafiltración propia de la sesión de diálisis (compartimento intra-extracelular) y consideración del volumen de distribución de la urea para el cálculo exacto del Kt/V.
- Valoración nutricional mediante la determinación del ángulo de fase, la masa celular y la estimación de masa libre de grasa, masa muscular y masa grasa.

### 1. Fundamentos de la bioimpedancia:

La bioimpedancia es un método de medida que se basa en la aplicación de una corriente eléctrica alterna de pequeña intensidad en el cuerpo humano. Esta corriente produce una tensión eléctrica, que es tanto mayor cuanto mayor sea la impedancia eléctrica (Z) del material. El equipo obtiene el valor de la impedancia (Z) a partir de las medidas de amplitud de la corriente, amplitud de la tensión y el desfase entre tensión y corriente (ángulo de fase). La impedancia Z, representa la oposición que muestran los materiales biológicos al paso de una corriente eléctrica alterna. Ésta se puede descomponer en dos miembros medibles: la resistencia (R), determinada por el paso de la corriente a través de las soluciones electrolíticas intra y extracelulares, y la reactancia (Xc), determinada por las propiedades dieléctricas de los tejidos. La relación entre impedancia y resistencia-reactancia se expresa por la ecuación  $Z = \sqrt{R^2 + X_c^2}$ , donde tanto la resistencia como la reactancia se expresan en Ohms.

### 2. Modalidades de bioimpedancia aplicables al paciente en Diálisis:

Existen dos técnicas de bioimpedancia, la de medida vectorial o monofrecuencia y espectroscópica o multifrecuencia:

A. Bioimpedancia vectorial: Utiliza una frecuencia estándar a 50 kHz y presenta propiedades óptimas ya que genera un vector de impedancia con ángulo de fase máximo en el espectro de frecuencias de 1 a 1.000 kHz, con un error de medida mínimo.

B. Bioimpedancia espectroscópica: Utiliza frecuencias múltiples entre 5 y 1000 Khz. Su interpretación es compleja y todavía objeto de investigación, ya que la medida de la impedancia a las frecuencias más elevadas y a las más bajas representa un problema técnico difícil de solucionar.

### 3. Opciones sobre la interpretación de la medida:

- BIA convencional: La BIA convencional produce estimaciones inexactas cuando la hidratación de los tejidos es variable, siendo controvertido su empleo sistemático en hemodiálisis.
- BIA vectorial: En el método de análisis vectorial podemos confrontar el vector medido en un individuo con el intervalo de referencia de la población normal, de forma elipsoidal, expresado en percentiles de la distribución normal (gaussiana) bivariada (gráfico probabilístico). El ángulo de fase, como arcotangente de  $X_c/R$ , se relaciona con el estado nutricional a través de la detección de masa celular y proteínas estructurales. La valoración del estado de hidratación se realiza mediante la inclinación del eje mayor de las elipses de tolerancia, debida a la correlación entre R y  $X_c$ , que se asocia a la acumulación de fluidos, produciendo vectores más cortos con ángulos de fase menor.

De la validación clínica conducida hasta ahora puede ser formulada una regla de lectura muy simple del Grafo  $RX_c$  resultante:

- A. Variaciones de la hidratación sin alteraciones de la estructura de los tejidos (típicamente variaciones en agudo como en hemodiálisis) Se asocian con un acortamiento (hiperhidratación) o un alargamiento (deshidratación) del vector impedancia a lo largo del eje mayor de las elipses de tolerancia de referencia (50%, 75% y 95%).

- B. Variaciones de la cantidad de los tejidos blandos (masa celular y proteínas estructurales intersticiales hidrófilas, o bien estado nutricional sin alteraciones de la hidratación de los tejidos) están asociados con una migración del vector en la dirección del eje menor de las elipses, con un aumento progresivo del ángulo de fase (obesidad para los vectores cortos, masa muscular para los vectores largos), o con una reducción progresiva del ángulo de fase (caquexia para los vectores cortos, anorexia para los vectores largos). Un ángulo de fase descendido puede indicar tanto malnutrición como hiperhidratación, siendo capaz de predecir la mortalidad a pesar de esta incertidumbre. Potencialmente, este problema puede obviarse detectando el ángulo de fase en el gráfico vectorial, método que mejora la separación entre estado nutricional y estado de hidratación.
- C. Variaciones combinadas de hidratación y estructura de los tejidos está asociada con migraciones del vector a lo largo de la combinación de las dos direcciones principales de los ejes. La estructura bidireccional del Grafo RXc (debida a la correlación entre R y Xc), representa los fluidos a lo largo del eje mayor y la masa de los tejidos blandos a lo largo del eje menor de las elipses de tolerancia, indicando que variaciones de ultrafiltración pueden reconducir dentro de la elipse de referencia sólo vectores externos caracterizados por reducción o aumento proporcional de R y Xc pero no los vectores con R aumentado y Xc reducido (malnutrición-caquexia), donde sólo intervenciones combinadas sobre la nutrición y sobre la ultrafiltración pueden tener éxito.

Por lo tanto, consideramos que de los métodos disponibles de bioimpedancia, el que parece más útil para el estudio de la composición corporal de los pacientes en Diálisis parece ser la bioimpedancia vectorial monofrecuencia. Si la aplicación de esta técnica, viable en la práctica clínica por su sencillez y economía, nos permite una medida fiable y reproducible del

estado nutricional y de hidratación, podremos detectar de forma precoz sus alteraciones y actuar sobre ellas de una manera más eficaz.

Los parámetros de importancia clínica derivados de la Bioimpedancia Vectorial son:

- Parámetros relacionados con el estado de hidratación:

La Bioimpedancia Vectorial detecta cambios de hidratación tisular menores de 500 ml, y su error estándar es del 2 %. Se considera hidratación adecuada cuando el vector se sitúa entre los percentiles 50 y 75 %. El cálculo del agua corporal total y los porcentajes de agua extracelular e intracelular se consideran útiles en el seguimiento del estado de hidratación de los pacientes

- Parámetros relacionados con el estado nutricional:

El ángulo de fase (valor normal superior a 4), el intercambio celular sodio-potasio (normal en torno a 1) y la masa celular (Índice de Masa Celular normal > 8) son los tres parámetros que mejor valoran el estado nutricional. La Masa Libre de Grasa, la Masa Muscular y la Masa Grasa pueden utilizarse principalmente en el seguimiento del estado nutricional de los pacientes.

**4. Utilidad clínica de la bioimpedancia vectorial en el paciente en Diálisis Peritoneal:**

La Bioimpedancia Vectorial ha hecho evolucionar el concepto de “peso seco” hacia una situación más fisiológica y menos arbitraria como “peso adecuado” o “composición corporal adecuada”. El tratamiento dialítico pretende controlar el volumen a expensas del agua extracelular, manteniendo los pacientes en un estado euvolémico que prevenga los eventos cardiovasculares y la pérdida de función renal residual. La Bioimpedancia Vectorial ha demostrado ser útil en el establecimiento del estado de hidratación adecuado en la Diálisis Peritoneal. Los vectores en pacientes con edema son cortos y se desplazan por debajo del percentil 75 %.

En los aspectos nutricionales, la Bioimpedancia Vectorial posee una

excelente correlación con parámetros de diálisis adecuada (Kt/V), parámetros nutricionales bioquímicos (albúmina, prealbúmina, transferrina) e ingesta proteica (nPNA), siendo el ángulo de fase y la masa celular los marcadores pronósticos de supervivencia. La inflamación modifica la composición corporal, disminuye la masa muscular y aumenta el agua extracelular y el intercambio sodio-potasio, cambios que se evidencian en ambas técnicas determinadas mediante Bioimpedancia Vectorial comparadas con voluntarios sanos. El concepto de malnutrición puede redefinirse incluyendo parámetros de la bioimpedancia vectorial como el ángulo de fase y la masa celular junto con los marcadores bioquímicos, lo que permite discriminar malnutrición-inflamación del estado de sobrecarga de volumen por otra causa.

## IX- Biomarcadores en Enfermedad Renal Crónica:

### 1. Región terminal del pro- péptido natriurético cerebral (NT-proBNP):

El BNP pertenece a una familia de hormonas vasopéptidas, cuyo rol principal es regular la presión arterial y el volumen a través de efectos directos sobre los riñones y la vasculatura sistémica. Representan un aspecto favorable de la activación neurohumoral. Es sintetizado como aminoácido y es modificado intracelularmente como prohormona compuesta de 108 aminoácidos, siendo secretada por el ventrículo izquierdo en respuesta al estrés de la pared miocárdica. En la circulación, se escinde por una proteasa dando lugar a porciones iguales de BNP de 32 aminoácidos, molécula peptídica biológicamente activa (fragmento C-terminal) y BNP de 76 aminoácidos, fragmento aminoterminal biológicamente inactiva (NT- proBNP). Es mediador de distintos efectos biológicos.

La forma inactiva tiene mayor vida media (20 versus 120 minutos) que la forma activa y en pacientes en Diálisis se asocia con mortalidad cardiovascular y de cualquier causa.

Numerosos estudios han constatado la presencia de elevación plasmática del NT-proBNP en los pacientes con insuficiencia cardíaca. Se elevan en plasma con el aumento de la severidad de la insuficiencia cardíaca según la clase funcional de la New York Heart Association. Estudios basados en la población general sugieren que los niveles plasmáticos de ambos son útiles para el cribado de insuficiencia cardíaca y sobrecarga de volumen. En los pacientes en Diálisis Peritoneal los niveles de NT pro-BNP no se ven afectados por el intercambio peritoneal.

## **Objetivos:**

### **Objetivo principal:**

Determinar si el NT pro-BNP se asocia con marcadores de hipervolemia valorados por bioimpedancia vectorial monofrecuencia en la valoración y por variables clínicas y bioquímicas en pacientes en tratamiento mediante Diálisis Peritoneal.

### **Objetivos secundarios:**

-Estudio de los cambios de composición corporal en pacientes con Enfermedad Renal Crónica Terminal en tratamiento con Diálisis Peritoneal

- Analizar la relación del NT pro-BNP con marcadores de nutrición, inflamación y daño cardíaco en pacientes en Diálisis Peritoneal.



## **Hipótesis:**

### **Hipótesis Principal:**

Los niveles del NT - PRO BNP se relacionan con el estado de hiperhidratación en los pacientes con enfermedad renal crónica terminal en diálisis peritoneal.

### **Hipótesis Secundarias:**

- Los niveles del NT - PRO BNP se relacionan con el estado nutricional en los pacientes con Enfermedad Renal Crónica Terminal en Diálisis Peritoneal.
- Los niveles del NT - PRO BNP se relacionan con el estado de inflamación en los pacientes con Enfermedad Renal Crónica Terminal en Diálisis Peritoneal.
- Los niveles del NT - PRO BNP se relacionan con el daño cardíaco en los pacientes con Enfermedad Renal Crónica Terminal en Diálisis Peritoneal.

## **Material y Métodos:**

### **1-Diseño del estudio:**

Estudio transversal, monocéntrico, observacional en el que se relacionan las determinaciones de NT pro-BNP con marcadores de hiperhidratación, inflamación, desnutrición y daño cardíaco en pacientes en Diálisis Peritoneal.

### **2-Universo de trabajo:**

**Población global:** pacientes de cualquier sexo, mayores de 18 años con diagnóstico de Enfermedad Renal Crónica 5D, en tratamiento renal sustitutivo mediante Diálisis Peritoneal.

**Población diana:** pacientes de cualquier sexo, mayores de 18 años con diagnóstico de Enfermedad Renal Crónica 5D, en tratamiento renal sustitutivo mediante Diálisis Peritoneal y en seguimiento en la unidad de Diálisis Domiciliaria del servicio de Nefrología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

**Población accesible:** pacientes de cualquier sexo, mayores de 18 años con diagnóstico de Enfermedad Renal Crónica 5D, en tratamiento renal sustitutivo mediante Diálisis Peritoneal y en seguimiento en el momento de la recogida de datos, en la Unidad de Diálisis Domiciliaria del servicio de Nefrología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

### **3-Muestra:**

Definiciones de las unidades de observación:

- **Criterios de Inclusión:**

- Pacientes de cualquier sexo.
- Enfermedad Renal Crónica en tratamiento renal sustitutivo mediante Diálisis Peritoneal.
- Más de 3 meses en Diálisis Peritoneal.

- **Criterios de exclusión:**

- Portadores de marcapasos o desfibriladores implantados.
- Pacientes con amputaciones.
- Episodios de peritonitis en los 3 últimos meses.
- Pacientes con procesos inflamatorios en los últimos 3 meses:
  - Inicio de diálisis peritoneal tras pérdida de trasplante renal
  - Procesos infecciosos (neumonía, bacteriemia, etc.)
  - Otros procesos inflamatorios sistémicos u osteoarticulares
- Pacientes con procesos inflamatorios menores en el último mes (cuadro catarral, extracción dental, etc.)
- Obesidad mórbida con IMC > 34 kg/m<sup>2</sup>.

- **Criterios de salida del estudio:**

Pacientes que revoquen el consentimiento informado (Anexo I).

#### **4-Variables estudiadas:**

##### **Variables Recogidas:**

###### Variables demográficas:

- Sexo
- Fecha de nacimiento

###### Antropométricas:

- **Peso (kg):** valorado mediante báscula con una escala de precisión de 100 gramos, el sujeto debe pesarse desnudo o con una prenda interior y descalzo.
- **Talla (cm):** se realiza con altímetro, con paciente descalzo de pie con el cuerpo erguido en máxima extensión y cabeza erecta, ubicándose de espalda al altímetro con los pies y rodillas juntas, tocando con los talones el plano del altímetro. Se desciende la escuadra hasta tocar con esta el punto más elevado del cráneo (vértex), el resultado es en centímetros.

###### Causa enfermedad renal crónica:

- Diabetes.
- Enfermedad renovascular o vascular.
- Enfermedad glomerular primitiva.
- Enfermedad glomerular secundaria.
- Enfermedad tubulo-intersticial.
- No filiada.
- Otras.

### Variables Clínicas:

- Tensión arterial sistólica (mmhg)
- Tensión arterial diastólica (mmhg)
- Tratamiento hipotensor
- Tratamiento hipolipemiente
- Tratamiento hipoglucemiante
- Enfermedad cardiovascular
- Presencia de edemas

### Determinaciones bioquímicas:

#### Análisis de sangre:

- Glucemia basal
- Creatinina plasmática
- Colesterol
- Colesterol HDL
- Colesterol LDL
- Triglicéridos
- PCR ultrasensible
- Proteínas totales
- Albúmina
- Prealbúmina
- Leptina
- Transferrina
- NT pro-BNP
- Troponina

#### Análisis de orina:

- Proteinuria (mg/dl)
- Proteinuria (mg/24h)
- Microalbuminuria (mg/dl)
- Creatinina en orina (mg/dl)

### Análisis de líquido peritoneal

- Glucosa
- Proteínas
- Urea
- Creatinina

### Escala de malnutrición inflamación (MIS). Anexo II

### Índice de comorbilidad de Charlson. Anexo III

### Determinaciones por Bioimpedancia:

- Reactancia
- Impedancia

### Variables Generadas:

- Edad a partir de la fecha de nacimiento
- Hipertensión arterial (>130/79 o tratamiento hipotensor)
- Dislipemia (niveles altos o tratamiento hipolipemiente)
- Diabetes mellitus (niveles altos o tratamiento hipoglucemiante)
- Índice de masa corporal (IMC) o Índice de Quetelet: Se define como el peso corporal (kg) dividido entre el cuadrado de la talla (m),  $IMC = \text{Peso (kg)} / \text{talla}^2 \text{ (m)}$ .
- Superficie Corporal: Extensión o superficie de la piel del paciente, usada habitualmente para calcular la dosis absoluta de los fármacos que le corresponde, de acuerdo a su peso en kilogramos y la talla en centímetros

$$x = \sqrt{\frac{\text{peso} \times \text{altura}}{3600}}$$

- Impedancia bioeléctrica: el método de medida se basa en la aplicación de una corriente eléctrica alterna de pequeña intensidad en el cuerpo humano. Esta corriente produce una tensión eléctrica, que es tanto mayor cuanto mayor sea la impedancia eléctrica ( $Z$ ) del material. El equipo obtiene el valor de la impedancia ( $Z$ ) a partir de las medidas de amplitud de la corriente, amplitud de la tensión y el desfase entre tensión y corriente (ángulo de fase). La impedancia  $Z$ , representa la oposición que muestran los materiales biológicos al paso de una corriente eléctrica alterna. Ésta se puede descomponer en dos miembros medibles: la resistencia ( $R$ ), determinada por el paso de la corriente a través de las soluciones electrolíticas intra y extracelulares, y la reactancia ( $X_c$ ), determinada por las propiedades dieléctricas de los tejidos.
- Se han analizado los valores de impedancia y reactancia mediante el programa informático de Body-Gram Pro 3.064 de Akern obteniendo las siguientes determinaciones :
  - FM (Fat Mass) masa grasa: tiene como principal funcionalidad representar la mayor fuente de energía corporal. Los depósitos de grasa ayudan a mantener la temperatura corporal y a proteger los órganos.
  - MM, masa muscular: sus valores normales en hombre se consideran superiores al 40%, y en mujeres al 34%.
  - FFM (Fat Free Mass) masa no grasa: Representa entre un 70-90% del peso corporal. Su contenido se desglosa en masa celular corporal y masa extracelular.
  - BCM (Body Cell Mass) masa celular corporal: La masa celular corporal representa el tejido vivo, de base proteica y metabólicamente activo. Los valores normales en mujeres es del 30-35% de su peso mientras que en hombres los valores habituales oscilan entre un 40-45%. Este parámetro estará aumentado en situaciones anabólicas, es decir, cuando predominen los fenómenos de crecimiento celular (hasta los 30 años aproximadamente), y lo veremos disminuido cuando el

organismo se encuentre en situación catabólica, es decir, cuando el paciente esté envejeciendo. Está asociada a peor pronóstico.

- ECM (Extracellular Mass) masa extracelular: Representa el tejido que se encuentra fuera de las células, dotando al cuerpo de estructura, soporte y transporte.
- TBW (Total Body Water) agua total: Representa el contenido de agua intracelular y agua extracelular corporal.
- ICW (Intracellular Water) agua intracelular : La mayor parte del fluido corporal se encuentra en el interior de la masa celular corporal. Su contenido es alto en iones K, Mg y P.
- ECW (Extracellular water) agua extracelular: Su elevación suele indicar salida del líquido intracelular, sugiriendo baja presión oncótica o estados de hiperhidratación.
- Intercambio Na/K: Su alteración indica la desestabilización de las membranas celulares
- BMI (Body mas index) índice de masa celular
- BMR (Basal metabolic rate): energía necesaria para mantener las funciones corporales normales (latido cardiaco, respiración, mantenimiento de temperatura corporal, BMR), corresponde al 60-70% del gasto energético. Esta relacionada con la edad, peso, talla, sexo, dieta y actividad física.

○ **Porcentaje de masa grasa por impedancia:**

- $(FM/(FM+FFM))*100$

○ **Porcentaje de agua intracelular por impedancia:**

- $(ECW/TBW)*100$

○ **Porcentaje de agua extracelular por impedancia:**

- $(ICW/TBW)*100$



**Tabla 2:** Variables estudiadas

Variable Recogida	Variable Generada
Fecha de nacimiento Sexo paciente Enfermedad Cardiovascular Causa de ERC <sup>1</sup>	Edad
<u>Variables Clínicas:</u> Peso Talla Tensión arterial sistólica (mmhg) Tensión arterial diastólica (mmhg) Tratamiento hipotensor (si #) Tratamiento hipolipemiente Tratamiento hipoglucemiente Enfermedad cardiovascular Presencia de edemas Escala MIS Índice de comorbilidad de Charlson	IMC <sup>2</sup> Superficie Corporal Hipertensión arterial
<u>Determinaciones bioquímicas:</u> Análisis de sangre: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Glucemia basal</li> <li>• Creatinina plasmática</li> <li>• Colesterol</li> <li>• Colesterol HDL</li> <li>• Colesterol LDL</li> <li>• Triglicéridos</li> <li>• PCR<sup>3</sup></li> <li>• Transferína</li> <li>• Proteínas totales</li> <li>• Albúmina</li> <li>• Prealbúmina</li> </ul>	Diabetes mellitus Dislipemia Estado Inflamatorio Estado Nutricional Estado de Hidratación

<ul style="list-style-type: none"> <li>• NT pro-BNP</li> <li>• Troponina</li> </ul> <p>Análisis de orina:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proteinuria (mg/dl)</li> <li>• Proteinuria (mg/24h)</li> <li>• Microalbuminuria (mg/dl)</li> <li>• Creatinina en orina (mg/dl)</li> </ul> <p>Análisis de líquido peritoneal</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Glucosa</li> <li>• Proteínas</li> <li>• Urea</li> <li>• Creatinina</li> </ul> <p>Determinaciones por Bioimpedancia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Reactancia</li> <li>○ Impedancia</li> </ul>	<p>Daño Cardíaco</p> <p>FM<sup>4</sup> MM<sup>5</sup> FFM<sup>6</sup> BCM<sup>7</sup> ECM<sup>8</sup> TBW<sup>9</sup> ICW<sup>10</sup> ECW<sup>11</sup> NA/K<sup>12</sup> BCMI<sup>13</sup> BMR<sup>14</sup> Porcentaje de agua extracelular<sup>15</sup> Porcentaje de agua intracelular<sup>16</sup> PFM<sup>17</sup></p>
--	---

1-ERC: Enfermedad renal crónica; 2-IMC=: índice de masa corporal= peso/talla<sup>2</sup>; 3- PCR: Proteína C reactiva; 4-FM: Fat mass, masa grasa; 5-MM: masa muscular 6-FFM: fat free mass, masa no grasa; 7-BCM: Body cel mass, masa celular corporal; 8-ECM: Extracellular mass, masa extracelular; 9-TBW: Agua total corporal; 10- ICW: Agua intracelular; 11-ECW: ECW: Agua extracelular; 12- Na/K: Índice de intercambio Na y K; 13-BCMI: índice de masa celular; 14-BMR (Kcal): Basal metabolic rate; 15-Porcentaje de agua extracelular:  $100 \times \text{agua corporal extracelular} / \text{agua total}$  ; 16-Porcentaje de agua intracelular:  $100 \times \text{agua corporal intracelular} / \text{agua total}$ ; 17-PFM: Porcentaje de masa grasa por impedancia se calcula mediante la formula:  $(FM / (FM+FFM)) \times 100$ .

## ***5- Análisis estadístico:***

Para el análisis estadístico de los datos ha sido empleado el paquete de “software” SPSS versión 15.0. La descripción de caracteres cuantitativos se realiza mediante medias y desviación estándar y la de caracteres cualitativos mediante proporciones mediante el cálculo del intervalo de confianza (IC) del 95%.

La significación estadística de las diferencias entre proporciones se realiza mediante Chi cuadrado. Las medias de grupos independientes se comparan con t-student, ANOVA ó, en caso de vulnerarse el supuesto de normalidad, mediante las pruebas no paramétricos Mann-Whytney y Kruskal-Wallis. La concordancia se evalúa mediante Kappa. Se considera significativa una  $p < 0,05$ .

## **Resultados:**

### 1- Descripción de la muestra:

Se estudiaron 56 pacientes de los cuales 25 fueron excluidos por procesos intercurrentes (2 pacientes por un episodio de peritonitis, 3 por insuficiencia cardíaca, 4 por infección respiratoria, 4 por injerto renal no funcionante, 3 por ser portadores de marcapasos, 2 por isquemia aguda de extremidades inferiores y amputación, 2 por crisis de artritis gotosa, 2 por fallo de la técnica y necesidad de cambio a tratamiento con hemodiálisis, 1 por sepsis de origen urinario y 2 tras revocar el consentimiento informado).

Se incluyeron 31 pacientes con una edad media de  $59.19 \pm 14$ , 24 de los cuales eran hombres y 7 mujeres. De ellos, 41.3% eran diabéticos. El 83.9% de los pacientes se encontraban en tratamiento con diálisis peritoneal continua ambulatoria (CAPD) con un intercambio al día y 16.12% por diálisis peritoneal automatizada (DPA). El tiempo en Diálisis Peritoneal mediante una de estas técnicas era de  $30 \pm 14$  meses. 38,7% eran dislipémicos y 22.5% tenían el antecedente de enfermedad cardiovascular. La características de los pacientes queda definida en la tabla 3.

54.2% de los pacientes de sexo masculino presentaban niveles de NT pro-BNP mas elevados, así como el 28.6% de las mujeres. 42.9% tenían el antecedentes de enfermedad cardiovascular, 56.8% eran diabéticos y 46.2% se encontraban en tratamiento renal sustitutivo mediante CAPD vs 60% en DPA. No encontrándose relación estadísticamente significativa con estas variables.

El análisis de la población estudiada no muestra diferencias estadísticas significativas en cuanto a sus características basales, incluyendo la edad, sexo, antecedentes de enfermedad cardiovascular, HTA, DLP, y/o DM, características de la diálisis.

Tabla 3 Características de los pacientes

	N	%	Mayor NT pro-BNP %	Menor NT pro-BNP %	P
	31				
Edad al estudio	59.19 ± 14				NS <sup>12</sup>
Sexo					
Hombres	24	77.4	54.2	45,8	NS
Mujeres	7	22.5	28.6	71,4	NS
Diabetes	13	41.93	53.8	46,2	NS
HTA <sup>1</sup>	20	64.5	60	40	NS
ECVP <sup>2</sup>	7	22.5	42.9	57,1	NS
– C.I. <sup>3</sup>	3	42.9			
– I. cardíaca	2	28.5			
– Arritmias	1	14.3			
– EVP <sup>4</sup>	1	14.3			
Causa E.R.C <sup>5</sup> :			NR <sup>13</sup>	NR	NR
– NAE <sup>6</sup>	4	12.9			
– N.I. <sup>7</sup>	5	16.1			
– GN <sup>8</sup>	14	44.1			
– Diabetes	6	19.4			
– No filiada	2	6.5			
Modalidad de DP <sup>9</sup>					
– CAPD <sup>10</sup>	26	83.9	46,2	53,8	NS
– DPA <sup>11</sup>	5	16.12	60	40	NS

1-HTA: Hipertensión arterial; 2-ECVP: Enfermedad cardiovascular Previa; 3-C.I: Cardiopatía isquémica; 4- EVP: enfermedad vascular periférica; 5- ERC: Enfermedad renal; Crónica 6-NAE: Nefroangioesclerosis; 7-NI: Nefropatía intersticial; 8-GN: glomerulonefritis; 9-DP: Diálisis Peritoneal; 10- CAPD: Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis; 11- Dialysis Peritoneal automatized. 12- NS = No significativo; 13- NR: No recogido

## 2- Relación del NT pro-BNP con el estado de hidratación:

Se había prescrito medicación antihipertensiva al 64.5% de los pacientes incluyendo diuréticos. Los niveles de NT pro-BNP se asociaron con el número de antihipertensivos ( $p = 0,012$ )

La tensión arterial sistólica (TAS) media fue de  $134.6 \pm 17.6$  mmHg y los pacientes con cifras mayores presentaban a su vez niveles de NT pro-BNP más elevados ( $p = 0,04$ ). Los valores de albúmina sérica medios fueron de  $3.8 \pm 0.38$  mg/L, encontrándose una relación estadísticamente significativa ( $p < 0,038$ ) en los pacientes cuyos niveles séricos de NT pro-BNP se encontraban por encima de la mediana.

El peso medio era de  $68,3 \pm 5,2$  Kg con un volumen de agua extracelular (ECW) de  $13,5 \pm 0,31$  L, un volumen de agua intracelular (ICW)  $21.3 \pm 3.7$  L y un agua corporal total (TBW) de  $34,8 \pm 5.6$  L. El ratio ECW/TBW fue de  $0.388 \pm 0.055$ . Se encontró relación estadísticamente significativa en los pacientes con manifestación clínica de edemas versus los que no los presentaron y los valores de NT pro-BNP más elevados (100/31,6% ;  $P = 0,024$ ).

Los pacientes que se encontraron hiperhidratados según el vector tras realizar bioimpedancia presentaban niveles de NT pro-BNP por encima de los valores de la mediana ( $p = 0,022$ ).

Los pacientes con transporte peritoneal elevado tenían niveles de NT pro-BNP mas elevados ( $p = 0,032$ ) así como los pacientes con menor diuresis residual de 24 horas ( $1633,3 \pm 813,813$ ,  $p = 0,047$ ) y función renal residual NT  $p = 0,02$ ). No se encontraron relaciones significativas con el resto de los parámetros de diálisis como el aclaramiento de creatinina semanal, el Ktv y la ultrafiltración)

Tabla 4 Asociación NT pro-BNP con variables de hidratación

Variable	Media $\pm$ Desviación típica	Mayor NT pro-BNP %	Menor NT pro-BNP %	P
PAS <sup>1</sup>	134.6 $\pm$ 17.6 mmHg	67	33	= 0,04
Tratamiento anti HTA <sup>2</sup> Si	3 $\pm$ 2	73,2	26.8	0,012
Peso	68,3 $\pm$ 5,2 Kg	52.1	47.9	NS
Albúmina	3.8 $\pm$ 0.38 mg/dL	64.6	35.4	< 0.038
Hiperhidratación por BIV <sup>3</sup>				
-TBW <sup>4</sup>	34,8 $\pm$ 5.6 L	63	37	NS
-ICW <sup>5</sup>	21.3 $\pm$ 3.7 L	45.6	54.4	NS
-ECW <sup>6</sup>	13.5 $\pm$ 0,31 L	56.8	43.2	NS
-ECW/TBW <sup>7</sup>	2,5- 24,5	35.1	64.9	0,005
-Hiperhidratación por vector <sup>8</sup> SI/NO	2991 $\pm$ 1986 vs 10.104 $\pm$ 7260 pg/mL	69.3	30.7	< 0,012
Edemas		68.4	31.6	0,024

1- PAS: Presión arterial sistólica. 2 HTA: Hipertensión arterial. 3- BIV: Bioimpedancia vectorial. 4-TBW: Agua total corporal; 5 ICW: Agua intracelular; 6-ECW: ECW: Agua extracelular; 7- ECW/TBW cociente Agua extracelular/ agua corporal total 8- Hiperhidratación según vector obtenido por BIV clasificados según vector fuera o dentro del percentil 75%

### 3- Relación del NT pro-BNP con estado nutricional

Como se describe en la tabla 5, hemos detectado asociaciones relevantes con los valores de albúmina sérica, pero no así con los de proteínas totales, prealbúmina ni desnutrición según el vector tras realización de bioimpedancia.

### 4- Relación del NT pro-BNP con estado inflamatorio

Los valores de transferrina y proteína C reactiva ultrasensible (PCRu) fueron de 205,33  $\pm$  27,17 y 1,0257  $\pm$  0,251 respectivamente, sin encontrarse significación estadística, como tampoco se encontró relación con prealbúmina ni la transferrina. (Tabla 5)

Fue detectada una relación relevante con la escala MIS en los pacientes que presentaron valores de NT pro-BNP por encima de la mediana ( $p = 0,04$ ).

## 5- Relación NT pro-BNP con daño cardíaco

Por último, se detecta una asociación estadísticamente significativa del NT pro-BNP con el ángulo de fase ( $p = 0,04$ ) y los valores de troponina ( $p < 0,01$ ).

**Tabla 5:** Asociación NT pro-BNP con variables de nutrición, inflamación y daño cardíaco

Variable	Media $\pm$ Desviación Típica	Mayor NT pro-BNP %	Menor NT pro-BNP %	P
Prealbúmina	29,09 $\pm$ 6,2	54.9	45.1	NS
Proteínas totales	6,6 $\pm$ 0,71	39.8	60.2	NS
Escala MIS <sup>2</sup>	5,84 $\pm$ 3,796	72.8	27.2	0,04
Transferrina	205,33 $\pm$ 27,17	44.1	55.9	NS
PCRu <sup>3</sup>	1,02 $\pm$ 0.5	75.2	24.8	NS
Troponina	0,02 $\pm$ 0,023	64.3	35.7	< 0,01
Ángulo Fase	4.2 $\pm$ 2.2	81.4	18.6	0,04

1. BIV: Bioimpedancia vectorial; 2. Escala MIS: escala malnutrición inflamación; 3. PCRu: Proteína C reactiva ultrasensible



## **Discusión:**

Estudios previos en los que se han determinado los niveles de NT pro-BNP en pacientes en diálisis han demostrado que este puede ser utilizado como un biomarcador altamente predictivo de eventos cardíacos y mortalidad en los pacientes en diálisis. Sin embargo, ha habido debate sobre si el NT pro-BNP es un marcador principalmente de disfunción cardíaca o sobrecarga de volumen.

La mayoría de las observaciones se han realizado en pacientes en hemodiálisis, siendo los resultados controvertidos. Los valores del NT pro-BNP no son alterados por la diálisis peritoneal ; los pacientes en tratamiento con esta técnica pueden presentar mayor dificultad para manejo del volumen, con lo que es preciso disponer de una herramienta que ayude a la detección precoz del estado de hiperhidratación, intentando así actuar para disminuir los eventos cardiovasculares asociados.

Hemos analizado la relación de los valores de NT pro-BNP con parámetros clínicos y bioquímicos así como con la bioimpedancia monofrecuencia que es una técnica establecida para evaluar el estado de hidratación en una cohorte de pacientes estables en tratamiento renal sustitutivo mediante diálisis peritoneal ambulatoria.

Como era de esperar, la mayoría de nuestros pacientes eran hipertensos, con una cantidad de ellos con el antecedente de haber sufrido al menos un infarto al miocardio o enfermedad coronaria isquémica revascularizada con stents o mediante cirugía.

En nuestro estudio, como en la mayoría de los estudios revisados los valores de NT pro-BNP mostraron una distribución dispersa. Al evaluar el estado de hidratación según los parámetros de bioimpedancia los pacientes con ratio ECW/TBW elevado presentaban valores de NT pro-BNP mas elevados<sup>2</sup>. Esto puede deberse a una reducción del volumen intracelular, típicamente encontrada en los pacientes malnutridos. Los pacientes que se encontraban hiperhidratados según si el vector por encima del 75 %, tenían también NT pro-BNP mas elevados, sugiriendo esto una sobrecarga de volumen<sup>7</sup>. Así mismo encontramos que los pacientes con cifras de tensión arterial sistólica mas elevadas también tenían NT pro-BNP más elevados.

La albúmina sérica fue el único parámetro nutricional medido con el que se encontró relación estadísticamente significativa con el NT pro-BNP, la cual ha sido vinculada a la emaciación proteico-calórica ("protein energy wasting). Así mismo los niveles de proteína C reactiva, marcador de inflamación extensamente utilizado en la práctica clínica. Estudios previos han relacionado los estados inflamatorio y de hiperhidratación, sugiriendo que la sobrecarga de volumen producen inflamación crónica en los pacientes en diálisis<sup>17</sup>.

Los pacientes con menor función renal residual y menor diuresis residual tuvieron la tendencia a tener niveles de NT pro-BNP mas elevados. Además estos pacientes tenían menor diuresis residual.

La manifestación clínica más frecuente del estado de hiperhidratación son los edemas periféricos. En nuestro estudio, se encontró asociación significativa en aquellos pacientes con edemas y NT pro-BNP elevado. Al dividir los pacientes en dos grupos a partir de la mediana, se puede apreciar, que un importante número de nuestros pacientes presentaban niveles de NT pro-BNP elevados, tendencia a cifras de tensión arterial sistólica e hiperhidratación por vector obtenida mediante bioimpedanciometría pero no presentaban edemas.

Es por esto que consideramos que el NT pro-BNP, asociado a la determinación de otros marcadores fiables de hiperhidratación, puede ser útil para la detección de dicho estado antes de que se manifieste clínicamente.

Se encontró asociación significativa con marcadores de daño cardiaco y mortalidad (troponina y ángulo de fase), pero estos deben ser estudiados prospectivamente para así poder extraer conclusiones más fiables.

Es importante reconocer la limitaciones de este estudio. Se trata de un estudio transversal con un número limitado de pacientes que no permite trabajar la muestra mediante la definición de cuartiles. Por otra parte se trata una población pluripatológica, en la que la valoración de los estado de hidratación, nutrición e inflamación, por tratarse de enfermos crónicos es difícil de establecer con certeza

## **Conclusiones:**

Hemos realizado un estudio para valorar la relación de los valores del NT pro-BNP con el estado de hidratación de los pacientes con enfermedad renal crónica terminal en tratamiento renal sustitutivo mediante diálisis peritoneal en el servicio de Nefrología, unidad de diálisis peritoneal del Hospital Universitario Miguel Servet.

Se ha objetivado una tendencia a niveles de NT pro-BNP más elevados en pacientes que también muestran la presencia clínica y analítica de otros marcadores de hiperhidratación. Por lo tanto sus valores parecen estar relacionados con distintos marcadores de sobrecarga de volumen. No hemos encontrado relación entre el NT pro-BNP con los marcadores de nutrición e inflamación, aunque sí con se encontró relación con los niveles de Troponina, que ha sido utilizada como marcador daño cardíaco.

La bioimpedancia, aporta valiosa información para valorar la distribución corporal de agua en los diferentes compartimentos en el paciente con enfermedad renal crónica en tratamiento mediante diálisis peritoneal y utilizados en combinación con biomarcadores como el NT pro-BNP, puede ser de gran utilidad para mejorar el manejo de nuestros pacientes. Tanto la bioimpedancia y la determinación del NT pro-BNP son técnicas sencillas, baratas y fáciles de realizar, por lo que podríamos incluirlas de rutina en el seguimiento de estos pacientes.

No existe una prueba “gold standard” para la determinación del estado de volemia, por lo que sería conveniente completar este estudio con una mayor muestra y con un seguimiento de los pacientes, lo que permitiría validar el NT pro-BNP como marcador de hipervolemia en Diálisis Peritoneal.

## **Bibliografía:**

1-Paniagua R, Ventura MJ, Avila-Díaz M, Hinojosa-Heredia H, Méndez-Durán A, Cueto-Manzano A, Cisneros A, Ramos A, Madonia-Juseino C, Belio-Caro F, García-Contreras F, Trinidad-Ramos F, Vázquez R, Ilabaca B, Alcántara G, Amato D. NT-proBNP, fluid volume overload and dialysis modality are independent predictors of mortality in ESRD patients. *Nephrol Dial Transplant* 25:551-557, 2010.

2-Sascha David, Philipp Kumpers, Vega Seidler<sup>1</sup>, Frank Biertz<sup>2</sup>, Hermann Haller<sup>1</sup> and Danilo Fliser<sup>1</sup>. Diagnostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) for left ventricular dysfunction in patients with chronic kidney disease stage 5 on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* (2008) 23: 1370–1377

3-Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Humphreys MA et al. Comparing outcome predictability of markers of malnutrition-inflammation complex syndrome in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 19:1507-1519, 2004.

4-Heching E, Bragg-Gresham JL, Rayner HC, Pisoni RL Andreuci VE, Combe C, Greenwood R, McCullough K, Feldman H. Haemodialysis prescription, adherence and nutritional indicators in five European countries: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPS). *Nephrol Dial Transplant* 19:1000-1007, 2004.

5-Combe C, McCullough KP, Asano Y, Ginsberg N, Maroni BJ, Pifer TB. Kidney Diseases Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) and the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): Nutrition Guidelines, Indicators, and Practices. *Am J Kidney disease* 2004; 44: S39-S46.

6-Pupim LB, Ikizler TA. Assessment and monitoring of uremic malnutrition. *J Ren Nutr* 2004; 14:6-19

7-López-Gómez JM. Evolución y aplicaciones de la bioimpedancia en el manejo de la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 31:537-544, 2011

8-Piccoli A. Bioelectric impedance vector distribution in peritoneal dialysis patients with different hydration status. *Kidney Int* 65:1050-1063, 2003

9-Bellizzi V, Scalfi L, Terracciano V et al. Early changes in bioelectrical estimates of body composition in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 17:1481-1487, 2006.

10-Grimnes S, Martinsen ØG: Bioimpedance and bioelectricity basics. London, Academic Press, 2000.

11-Piccoli A, Pastori G, Guizzo M, Rebeschini M, Naso A, Cascone C. Equivalence of information from single versus multiple frequency bioimpedance vector analysis in hemodialysis. *Kidney Int* 67:301-313, 2005

12- Cigarrán S, Barril G, Bernis C, Cirugeda A, Herraiz I, Selgas R. Evaluación Del estado nutricional de los pacientes renales y ajuste del peso seco en CAPD y HD: papel de la bioimpedancia. *Electron J Biomed* 1:16-23, 2004

13-Piccoli A, Nigrelli S, Caberlotto A, Bottazzo S, Rossi B, Pillon L, Maggiore Q:

Bivariate normal values of the bioelectrical impedance vector in adult and elderly populations. *Am J Clin Nutr* 61: 269-270, 1995

14-Piccoli A, for the Italian HD-BIA Study Group: Identification of operational clues to dry weight prescription in hemodialysis using bioimpedance vector analysis. *Kidney Int* 53:1036-1043, 1998.

15-Piccoli A, Nescolarde D, Rosell J. Análisis convencional y vectorial de la bioimpedancia en la práctica clínica. *Nefrología* 22:228-238, 2002.

16- Chertow GM, Lowrie EG, Lew NL, Lazarus JM: Bioelectrical impedance analysis predicts survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 7: 1442, 1996

17-Piccoli A. Bioelectric impedance vector distribution in peritoneal dialysis patients with different hydratation status. *Kidney Int* 65:1050-1063, 2003

18-Huarte E, Barril G, Cebollada J, Cerezo S, Coronel F, Doñate T, Fernández E, Izaguirre A, Lanuza M, Liébana A, Llopis A, Ruperto M, Traver JA. Consenso Nutrición y Diálisis. Sociedad Española de Diálisis y Trasplante.

19-Mailloux LU, Levey AS: Hypertension in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 32: S120-S141, 1998.

20. Pearson TA, Futaki V: Executive summary: 27th Bethesda Conference; matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. September 14-15, 1995. *J Am Coll Cardiol* 27: 961-963, 1996.

## ANEXO I

### **FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO** **Para la participación en un estudio de la relación del NT-proBNP en el** **paciente en diálisis peritoneal**

#### **Descripción y propósito del estudio**

Le solicitamos su colaboración para realizar un estudio de la relación del NT-proBNP y el estado de hiperhidratación en el paciente en diálisis peritoneal.

La patología cardiovascular es uno de los grandes problemas de los pacientes con enfermedad renal crónica terminal en tratamiento con diálisis peritoneal, ya que es la principal causa de muerte y enfermedad en esta población. El mal manejo del volumen (exceso de líquidos) podrían ser una parte importante de este problema.

Mediante este estudio pretendemos mejorar el conocimiento y la capacidad de detectar precoz y precisamente el aumento de volumen en el paciente en diálisis peritoneal.

#### **Participación y riesgos potenciales del estudio**

Su participación en el estudio es completamente voluntaria. Los riesgos para su salud derivados de este estudio son nulos.

Debido a su participación en este estudio solo se extraerá una pequeña cantidad de sangre adicional a la que habitualmente se obtiene en sus controles periódicos.

#### **Beneficios potenciales del estudio**

Este estudio no está orientado a obtener beneficios directos para usted, no obstante los datos proporcionados por este estudio podrían mejorar el conocimiento de su médico sobre su estado de salud y el manejo de su enfermedad. También podrían detectarse patologías encubiertas, cuyo diagnóstico más precoz podría ser beneficioso para usted.

Por otra parte, esperamos que los nuevos datos que se deriven del estudio puedan ayudar al manejo médico de los pacientes con enfermedad renal crónica terminal que opten por la diálisis peritoneal como tratamiento renal sustitutivo en el futuro, y mejorar su calidad de vida y supervivencia.

### **Procedimientos a realizar en el estudio**

1. Impedanciometría de monofrecuencia
  2. Analítica sanguínea y de orina de rutina
- 
- 

### **Consentimiento del paciente**

He leído y comprendido este impreso, y han sido contestadas las dudas que he planteado. Tras firmarlo se me entrega una copia de este formulario

Comprendo que mi participación es voluntaria y comprendo que puedo negarme a mi participación en el estudio cuando lo desee, sin tener que dar explicaciones, y sin que ello repercuta en mis cuidados.

Yo, \_\_\_\_\_ (**Nombre del paciente**) doy mi consentimiento voluntario para participar en este estudio y autorizo a que se procesen de forma confidencial los datos referentes a mi estado de salud.

Fecha:.....

Fecha:.....

Firma del Participante:

Firma del investigador:

.....

.....

## ANEXO II: INDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON

	<i>Si/No</i>	<i>Punt</i>		<i>Si/No</i>	<i>Punt</i>
<i>Diabetes</i>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1	<i>Ulcus Gástrico</i>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1
<i>Enfermedad coronaria</i>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1	<i>Hemiplejia</i>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	2
<i>Insuf Cardíaca Congestiva</i>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1	<i>Diabetes + Lesion órganos</i>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	2
<i>Enf. Vascular Central</i>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1	<i>Tumorac. Leuco-linfocitaria</i>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	2
<i>Demencia</i>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1	<i>Enf Hepática mod/severa</i>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	3
<i>Enf Vascular periférica</i>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1	<i>Tumor sólido con metástasis</i>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	6
<i>Enf Hepática leve</i>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1	<i>SIDA</i>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	6
<i>Enf. Tejido conectivo</i>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1	<i>Enf. Renal C. Gado IV - V</i>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	2
<i>EPOC</i>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1	<i>Edad &gt; 40: por cada 10 años</i>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1

Puntuación: \_\_\_\_\_ ( < 4: Bajo; 4-5 Medio; 6-7 Alto; > 7 Muy Alto )

A continuación se incluye una descripción de cada uno de los items, según aparecen en el apéndice del artículo original, con la modificación propuesta por Bedhu.

**Enfermedad coronaria:** pacientes con angina, infarto de miocardio, evidencia angiográfica de enfermedad coronaria, antecedentes de angioplastia y/o antecedentes de cirugía de by-pass.

**Insuficiencia cardíaca congestiva:** Pacientes que han tenido disnea de esfuerzo o disnea paroxística nocturna y que han respondido sintomáticamente (o en la exploración física) a tratamiento con digital, diuréticos o agentes que reducen la postcarga. No incluye aquellos pacientes que están tomando estas medicaciones pero que no han experimentado mejoría en los síntomas y en los que no existe evidencia de

mejoría en los signos físicos

**Enfermedad vascular periférica:** pacientes con claudicación intermitente o que tienen un by-pass por insuficiencia arterial; amputación, gangrena o insuficiencia arterial aguda; aneurismas torácicos o abdominales (de 6 cms o más) que no hayan sido intervenidos.

**Enfermedad vascular cerebral:** pacientes con historia de accidentes cerebrovasculares (con secuelas menores o sin secuelas) y de accidentes isquémicos transitorios

**Hemiplejia:** pacientes con hemiplejia o paraplejia establecidas, ocurridas como consecuencia de accidente vascular cerebral o cualquier otro proceso.

**Demencia:** pacientes con déficit cognitivo crónico

**Enfermedad pulmonar crónica:** pacientes que tiene disnea, atribuible a su enfermedad pulmonar, con esfuerzos de intensidad moderada, estén o no con tratamiento, y aquellos con episodios agudos de disnea severa (p.e. asma)

**Enfermedad del tejido conectivo:** pacientes con lupus eritematoso sistémico, polimiositis, enfermedad mixta del tejido conectivo, polimialgia reumática y artritis reumatoide moderada o severa.

**Úlcera péptica:** pacientes que requieren o han requerido tratamiento por enfermedad ulcerosa gástrica o duodenal

**Enfermedad hepática leve:** pacientes con hepatitis crónica o cirrosis sin hipertensión portal

**Enfermedad hepática moderada-severa:** pacientes con cirrosis e hipertensión portal

**Tumores, leucemia, linfoma:** pacientes con cualquier tipo de tumor hematológico (mieloma, leucemia, linfoma, Hodgkin, macroglobulinemias, etc.) o con un tumor sólido sin evidencia de metástasis

**Tumor sólido metastásico:** pacientes con tumores de cualquier localización en los que existe evidencia de metástasis.

**Trastorno psiquiátrico:** Alteración psiquiátrica que dificulta sus cuidados.

**Problemática sociofamiliar:** Mal soporte por parte de la familia o instituciones que dificulta sus cuidados.

**SIDA:** pacientes diagnosticados de SIDA



## ANEXO III: VALORACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL:

### ESCALA MALNUTRICIÓN-INFLAMACIÓN (MIS)

#### A.- HISTORIA CLINICA:

##### 1.- Cambio de peso seco final diálisis (cambio total últimos 3-6 meses)

0	1	2	3
No cambio o < 0.5 Kg	Pérdida >0.5Kg y <1 Kg	Pérdida >1Kg y <5%	Pérdida > 5%

##### 2.- Ingesta alimentaria

0	1	2	3
Buen apetito, no cambio patrón dieta	Sólida subóptima	Líquida completa o moderadamente descendida	Líquida hipocalórica o ayuno

##### 3.- Síntomas gastrointestinales

0	1	2	3
No síntomas con buen apetito	Síntomas leves, náuseas ocasionales, pobre apetito	Vómitos ocasionales o síntomas GI moderados	Diarreas o vómitos frecuentes o anorexia severa

##### 4.- Capacidad funcional (nutricionalmente relacionada)

0	1	2	3
Normal- mejoría, mínima sensación	Dificultad ocasional para ambulación basal o cansancio frecuente	Dificultad con actividad normal independiente	Cama-sillón, no actividad física

##### 5.- Co-morbilidad incluido años en Diálisis

0	1	2	3
HD < 1 año, Sano	HD 1-4 a o comorbilidad leve (no CCM*)	HD > 4 a o Comorbilidad moderada (incluido 1 CCM*)	Cualquier comorbilidad severa (2 o mas CCM*)

#### B.- EXAMEN FÍSICO (de acuerdo a criterios de VGS):

##### 6.- Disminución depósitos grasa o pérdida grasa subcutánea (bajo ojos, tríceps, bíceps, tórax)

0	1	2	3
No cambio	Leve	Moderada	Severa

##### 7.- Signos de pérdida de músculo (sien, clavícula, escápula, costillas, cuádriceps, rodillas, interóseos)

0	1	2	3
No cambio	Leve	Moderada	Severa

#### C.- INDICE MASA CORPORAL (IMC)

##### 8.- Índice Masa Corporal

0	1	2	3
IMC > 20 Kg/m <sup>2</sup>	IMC: 18-19.9 Kg/m <sup>2</sup>	IMC: 16-17.99 Kg/m <sup>2</sup>	IMC: < 16 Kg/m <sup>2</sup>

#### D.- PARAMETROS LABORATORIO

##### 9.- Albúmina sérica

0	1	2	3
Albúmina ≥ g/dl	Albúmina 3.5-3.9 g/dl	Albúmina 3.0-3.4 g/dl	Albúmina < 3.0 g/dl

##### 10.- Capacidad total de transportar hierro ♠

0	1	2	3
CTTH ≥ 250 mg/dl	CTTH 200-249 mg/dl	CTTH 150-199 mg/dl	CTTH < 150 mg/dl

**Escala total = suma de las 10 variables (0 – 30)**

\* CCM (Condiciones Comórbidas Mayores) incluye Insuficiencia cardíaca congestiva III-IV, enfermedad coronaria severa, SIDA, EPOC moderado-severo, secuelas neurológicas importantes neoplasias con metástasis o quimioterapia reciente

♠ Niveles equivalentes de transferrina son > 200 (0), 170-199 (1), 140-169 (2) y < 140 (3) en mg/dl